



РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПЛЕНОК С НАФТАЛАНОВОЙ ЭМУЛЬСИЕЙ

Н.В. АВТИНА¹
В.И. КОЧКАРОВ¹
Т.А. ПАНКРУШЕВА²
О.В. ХАРИТОНОВА¹
Д.И. ПИСАРЕВ¹

*¹Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

*²Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: avtina@bsu.edu.ru

В работе представлены результаты исследований по разработке состава и технологии биополимерных пленок ранозаживляющего и противоожогового действия, а также результаты фармакологических исследований в опытах *in vivo* на трех видах ожогов: термическом, химическом и световом.

Ключевые слова: биополимерные пленки, нафталановая эмульсия, фармакологическое исследование противоожоговой активности пленок.

Проблема лечения ожогов и ран, ускорения регенерационных процессов, а также предотвращения вторичного инфицирования раны не утратила своей актуальности, несмотря на существование различных подходов и методов для ее решения.

Лекарственные формы, традиционно применяемые для лечения ожоговых ран, такие как мази, гели, аэрозоли и др., имеют некоторые недостатки: неточность дозирования лекарственных веществ, непостоянство сохранения их концентрации из-за разбавления раневым экссудатом и неравномерности контакта лекарственных форм с поврежденными тканями. Поэтому разработка такой лекарственной формы, как биополимерные пленки, обеспечивающей требования, предъявляемые к идеальному покрытию, является актуальным направлением современной технологии лекарств [3, 4].

Кроме того, в настоящее время ведется поиск новых средств, обладающих выраженным, а главное комплексным (противоожоговым, противовоспалительным) действием, позволяющим наиболее полно устранять все патологические процессы и осложнения, свойственные для данного вида поражения.

Указанными фармакологическими свойствами обладает нафталановая эмульсия, представляющая собой смесь нафталанового масла с водой очищенной, эмульгатором поливинилпирролидоном (ПВП) и консервантом бензалкония хлоридом [1, 2].

Включение такого биоактивного вещества в пленочные покрытия позволит не только пролонгировать терапевтический эффект, но и обеспечить длительный контакт действующего вещества с пораженным участком, препятствуя развитию осложнений и присоединению вторичной инфекции.

В связи с изложенным, целью работы является разработка состава и технологии биополимерной пленки с 20% нафталановой эмульсией, а также изучение ее противоожоговой активности в опытах *in vivo*.

При разработке биополимерной пленки первоначальным этапом является подбор матрицы-носителя, придающей разрабатываемой лекарственной форме оптимальные органолептические свойства: адсорбция на поверхности раны или ожога, легкость моделирования на области поражения и равномерное высвобождение лекарственного средства.

Для отбора матриц-носителей лекарственного средства с удовлетворяющими требованиям качествами было изготовлено несколько модельных составов с различным соотношением полимеров, из которых выбрано три состава, представляющие собой различные сочетания натрий-карбоксиметилцеллюлозы и поливинилового спирта. В отобранные образцы полимерных смесей вводили действующее вещество – 20% нафталановую эмульсию.

Пленки трех составов готовились методом полива с последующей сушкой при температуре не более 60 °С в лабораторных условиях с соблюдением правил асептики. Технология изготовления состоит из следующих основных стадий: приготовление полимерной основы, введение действующего вещества, формирование пленок.

Биополимерные пленки (БЛП), полученные по разработанной технологической схеме, представленной на рисунке, анализировали по органолептическим признакам (внешний вид, эластичность, отсутствие микротрещин) и по физико-химическим показателям, таким как время растворения, рН водного извлечения, сила адгезии.

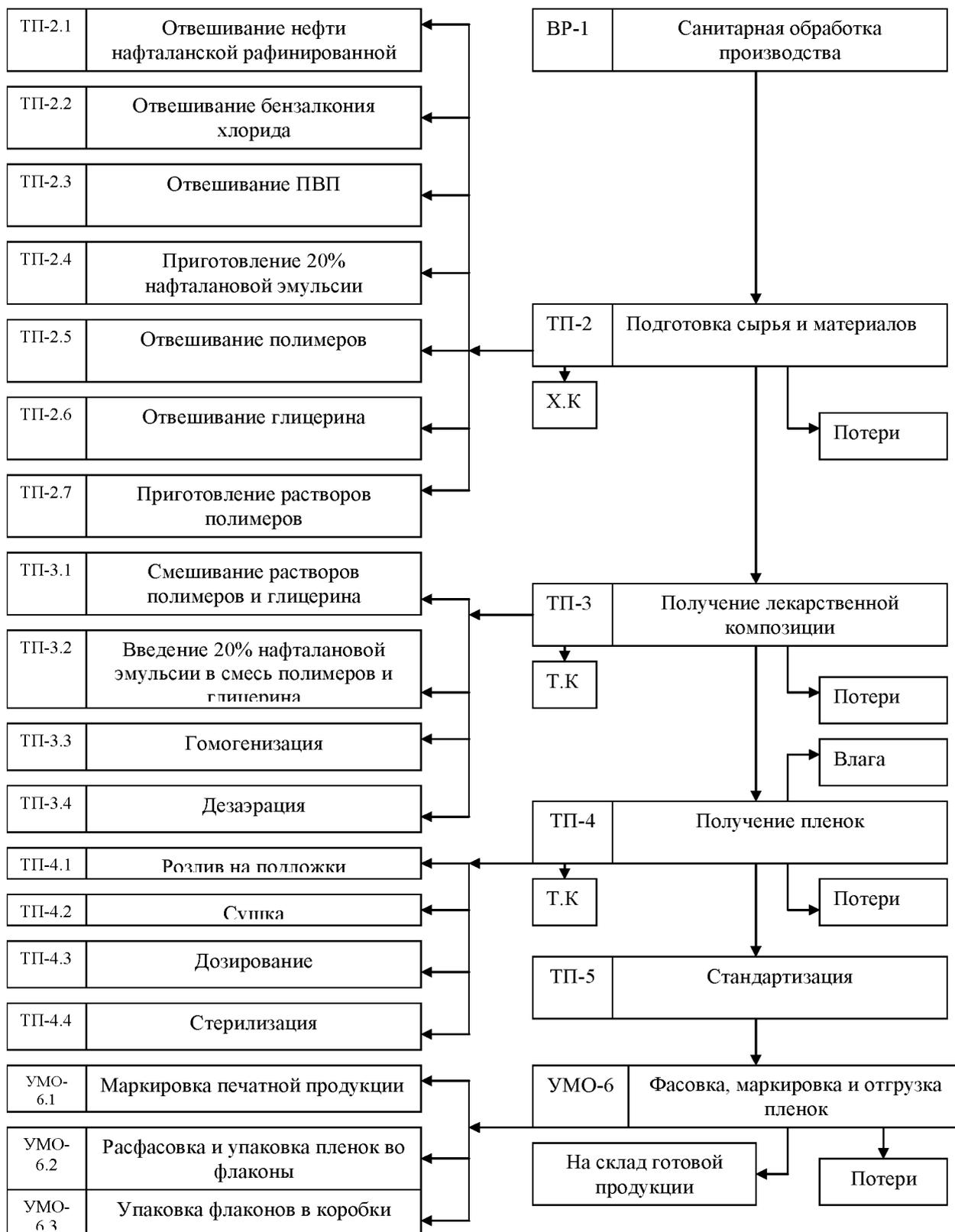


Рис. 1. Технологическая схема получения БЛП с 20% нафталановой эмульсией.

Примечание: ВР – вспомогательные работы, ТП – технологический процесс, К_х – контроль химический, К_т – контроль технологический, УМО – упаковка, маркировка



Фармакологическое исследование противоожоговой активности пленок с нафталановой эмульсией проводили в опытах *in vivo*, моделируя три вида ожогов, а именно термический, химический и световой. В качестве препарата сравнения использовали спрей «Пантенол Фармстандарт». Полученные результаты оценки качества модельных образцов пленок суммированы и представлены в сводной таблице.

Таблица

Оценка качества лекарственных пленок с 20% нафталановой эмульсией

Номер модельного образца пленки с 20% нафталановой эмульсией	Показатели качества					
	Внешний вид	Время растворения, мин	Значение pH	Сила адгезии Н	Выживаемость животных при моделировании, %	
					термического ожога	химического ожога
Состав №1	гладкие, прозрачные, бесцветные	не более 80	7,44	2,15	50	67
Состав №2	гладкие, прозрачные, бесцветные	не более 90	7,52	2,28	50	83
Состав №3	гладкие, прозрачные, мутные	не более 35	7,44	2,02	33	67

Приготовленные пленки трех составов по внешнему виду представляют собой эластичные прозрачные пластинки с гладкой ровной поверхностью. Время растворения, характеризующее полную деструкцию после моделирования на очаг поражения, зависит от состава полимерной основы и находится в интервале от 35 до 90 мин. Значение pH водного извлечения нейтрально. Сила адгезии, характеризующая адгезивные свойства, колеблется от 2 до 2,3 Н.

Фармакологические исследования пленок по выявлению противоожоговой активности проводились в опытах *in vivo* на белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 200-240 г, которые были предварительно рандомизированы по полу и массе тела.

Ожоговые травмы кожных покровов моделировали у предварительно наркотизированных хлоралгидратом (300 мг/кг) животных с поражением 6-7% поверхности тела. Термический ожог вызывали контактным способом с помощью металлического стержня, наполненного водой, с диаметром медной контактной поверхности 35 мм и постоянной температурой накаливания 100°C при времени экспозиции 20 с.; химический ожог – с помощью 0,1 мл 50%-ной серной кислоты с экспозицией 40 с, с последующим ее смыванием проточной водой.

В результате моделирования ожогов у крыс всех подопытных групп развивался тяжелый ожог кожи IIIa-IIIб степени, диаметр ожоговых ран и в том, и в другом случае, составлял 25-30 мм.

На поврежденные участки кожи сразу наносились исследуемые пленки и менялись ежедневно один раз в сутки в течении 28 дней. Оценку ранозаживляющего действия исследуемых пленок проводили по визуальным признакам развития поражения, течения раневого процесса и выживаемости животных по сравнению с контрольной группой без лечения.

При визуальном наблюдении в контрольной группе животных образование грануляционной ткани и краевая эпителизация начинались на 11-12-е сутки. Раны в этой группе были обширные, струпы отторгались до заживления раны. К концу эксперимента у 60% животных контрольной группы не произошло заживления и эпителизации ожоговых дефектов кожи. Длина поврежденной ожогом ткани составила 10-12 мм.

В группах животных, получавших местное лечение пленками с нафталановой эмульсией состава № 1 и № 2, образование грануляционной ткани начиналось на 4-5-е сутки. Краевая эпителизация была одинаково выражена во всех группах экспериментальных животных. Макроскопически к концу эксперимента у выживших животных имело место практически полное заживление полнослойного ожогового кожного дефекта с эпителизацией,

длина рубцовой ткани составляла 3-4 мм. Местное лечение пленками состава №3 приводило к уменьшению длины ожоговой раны до 5-8 мм. Эпителизация краевого дефекта происходила менее интенсивно, чем в остальных экспериментальных группах.

При визуальном наблюдении в группах животных, получавших местное лечение пленками с нафталановой эмульсией, с составом № 1 и 2 большинство раневых поверхностей были сухими и вторичная инфекция не присоединялась. В то же время пленки с составом №3 вызывали отторжение струпа до заживления раны, присоединялась вторичная инфекция с гнойным отделяемым.

По показателям выживаемости в результате моделирования термического и химического ожогов (табл. 1) к концу эксперимента наилучшие результаты достигнуты в группе животных, получавших местное лечение пленкой с составом №2. Выживаемость животных после термического ожога составила 50%, после химического ожога 83% по сравнению с контрольной группой, где выживаемость составила 16% и 30% соответственно.

Для установления окончательного состава пленки, обеспечивающей максимальное противоожоговое действие, был моделирован световой ожог, который вызывали с помощью лампы ультрафиолетового спектра с экспозицией 60 минут. Диаметр участка кожи, открытого для поражения ультрафиолетом, составлял 30 мм. За 30 минут до воздействия ультрафиолетовой лампы на депилированный участок кожи наносили пленки с нафталановой эмульсией. Кожу животных контрольной группы смачивали изотоническим раствором натрия хлорида.

По окончании ультрафиолетового воздействия на кожные покровы в бедренную вену вводили 1% раствор трепановой сини из расчета 0,2 мл на 100 г веса животного. Тест с трепановой синью является типичным, позволяющим исследовать влияние фармакологических веществ на сосудистую проницаемость. Известно, что при поражении кожных покровов светом ультрафиолетового спектра сосудистая проницаемость повышается. При внутривенном введении трепановой сини участки пораженных кожных покровов интенсивно прокрашиваются в синий цвет.

Действие фармакологических средств оценивается по следующим параметрам: площадь пятна, время начала прокрашивания пораженного участка кожи, динамика увеличения интенсивности окраски, время и интенсивность максимального прокрашивания пораженного участка кожи.

В результате проведенных исследований обнаружено, что после внутривенного введения трепановой сини на депилированном участке кожи в месте воздействия света ультрафиолетового спектра возникает синеокрашенное пятно площадью $70,1 \pm 6,2 \text{ мм}^2$.

Наружное нанесение пленок с нафталановой эмульсией вызывало достоверное уменьшение площади синеокрашенного пятна. При наружном применении пленки с нафталановой эмульсией состава №2 имела место тенденция к уменьшению площади окрашивания кожи в месте светового ожога (табл.).

В ходе моделирования трех видов ожогов наиболее выраженным противоожоговым, антифлогистическим и ранозаживляющим действием обладала пленка с нафталановой эмульсией состава № 2. Кроме того, токсического воздействия на кожу в разные сроки течения раневого процесса исследуемые препараты не оказывали.

Таким образом, в результате проведенных экспериментальных исследований установлен оптимальный состав пленки (состав №2): Na-КМЦ – 1%, ПВС – 2%, глицерин – 4%, 20% нафталановой эмульсии – 5,25 мл/см², воды очищенной до 100,0, который обладает удовлетворительными органолептическими свойствами, наибольшим временем растворения – 90 мин, обеспечивающим максимальную пролонгацию эффекта, оптимальными адгезивными свойствами с силой адгезии 2,28. Кроме того, проведенные фармакологические исследования, полученные в опытах *in vivo*, свидетельствуют о ее выраженном фармакологическом действии.

Литература

1. Отчет о НИР «Изучение общетоксических свойств нафталановой мази». – М, 2004.
2. Отчет о НИР «Эффективность, переносимость и польза лечения препаратом «Нафталановое масло» в новой лекарственной форме «Микрокапсулы» при кожных заболеваниях». – Баку, 2007.
3. Панкрушева, Т.А. Новые стоматологические пленки с метронидазолом и пиромекаином / Т.А. Панкрушева, Н.В. Автина, А.А. Панкрушев // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования: материалы 2-й Всероссийской научно-методической конференции «ФАРМОБРАЗОВАНИЕ – 2005». – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2005. – С. 376- 379.



4. Титова, Г.П. Применение современных раневых повязок для профилактики нагноений операционных ран / Г.П. Титова, В.А. Васина, С.В. Куприков / Фармация. – 2007.– №8. – С.26 – 31.

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND FILMS WITH NAFTALAN EMULSIONS

N.V. AVTINA¹

V.I. KOCHKAROV¹

T.A. PANKRUSHEVA²

O.V. HARITONOVA¹

D.I. PISAREV¹

¹*Belgorod National Research University*

²*Kursk State Medical University*

e-mail: avtina@bsu.edu.ru

The results of studies on the development of technology and biopolymer films and wound healing of Burns, as well as results of pharmacological studies in in vivo experiments on three types of burns: thermal, chemical and light.

Key words: biopolymer films Naftalan emulsion, the pharmacological activity of research Burns films.